

P25215

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Shin TANIKAWA et al.

Serial No. : Not Yet Assigned

Filed : Concurrently Herewith

For : METHOD FOR PREPARING POLYPRENYL COMPOUNDS

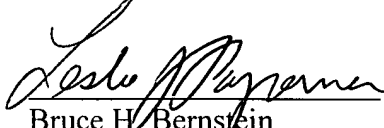
CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon Japanese Application No. 2003-114826, filed April 18, 2003. As required by 37 C.F.R. 1.55, a certified copy of the Japanese application is being submitted herewith.

Respectfully submitted,
Shin TANIKAWA et al.


Bruce H. Bernstein
Reg. No. 29,027

Reg No
33,329

April 15, 2004
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1950 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191



日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 4 月 1 8 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 1 4 8 2 6
Application Number:

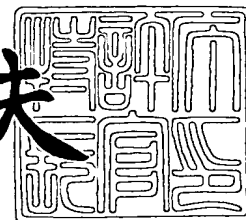
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 1 1 4 8 2 6]

出 願 人 日 研 化 学 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 4 年 3 月 1 6 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 4 - 3 0 2 1 0 6 2



【書類名】 特許願

【整理番号】 P030301

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07B 37/04

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市大宮区北袋町 1 - 3 4 6 日研化学株式会社 医薬研究所内

 【氏名】 谷川 慎

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市大宮区北袋町 1 - 3 4 6 日研化学株式会社 医薬研究所内

 【氏名】 山下 真緒

【特許出願人】

 【識別番号】 000226404

 【氏名又は名称】 日研化学株式会社

 【代表者】 島野 和英

 【電話番号】 03-3544-8878

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 016654

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

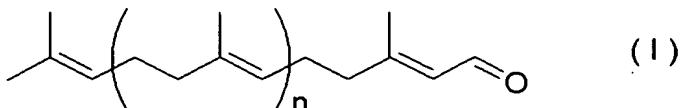
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ポリプレニル系化合物の製造方法

【特許請求の範囲】

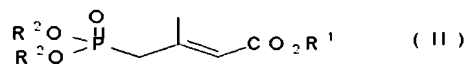
【請求項 1】 一般式 [I]

【化 1】



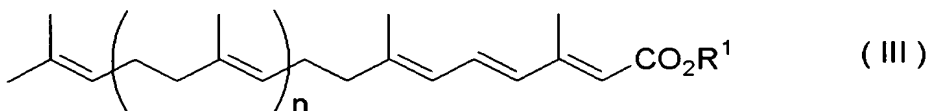
[式中、n は 0 ～ 3 の整数を示す]で表されるアルデヒドと、一般式 [II]

【化 2】



[式中、R¹、R² は炭化水素基を示す]で表されるウィティッヒ (Wittig) 試薬を、水と有機溶媒の混合媒体中、塩基の存在下、クラウンエーテル化合物の共存下に反応させることを特徴とする、一般式 [III]

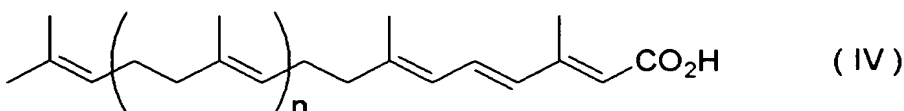
【化 3】



[式中、n、R¹ は、各々一般式 [I]、[II] で定義された意味を表す]で表されるポリプレニル系化合物の製造方法。

【請求項 2】 一般式 [I] で表されるアルデヒドと、一般式 [II] で表されるウィティッヒ (Wittig) 試薬を、水と有機溶媒の混合媒体中、塩基の存在下、クラウンエーテル化合物の共存下に反応させて一般式 [III] で表される化合物を得、次いで、該化合物を塩基の存在下に加水分解反応させることを特徴とする、一般式 [IV]

【化 4】



【式中、nは一般式 [I] で定義された意味を表す】で表されるポリプレニル系化合物の製造方法。

【請求項3】 クラウンエーテル化合物が15-クラウン-5、18-クラウン-6、1-アザ-15-クラウン-5、1-アザ-18-クラウン-6、ベンゾ-15-クラウン-5、ベンゾ-18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6であることを特徴とする請求項1及び請求項2記載の方法。

【請求項4】 クラウンエーテル化合物が15-クラウン-5、18-クラウン-6であることを特徴とする請求項1及び請求項2記載の方法。

【請求項5】 クラウンエーテル化合物が15-クラウン-5であることを特徴とする請求項1及び請求項2記載の方法。

【請求項6】 一般式 [II] で表されるウィティッヒ (Wittig) 試薬がトリエチル-3-メチル-4-ホスホノクロトネートである請求項1乃至請求項4記載の方法。

【請求項7】 一般式 [I] で表されるアルデヒドが、(2E, 6E)-3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエン-1-アルである請求項1乃至請求項5記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ポリプレニル系化合物の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

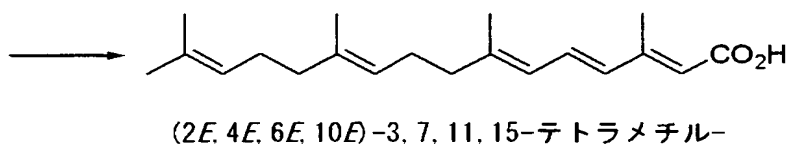
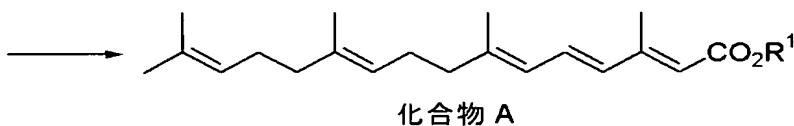
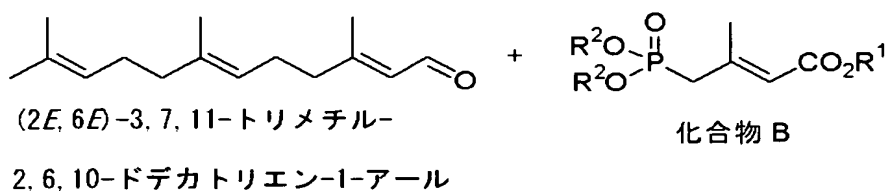
ポリプレニル系化合物の一つである(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸は、レチノイン酸受容体を介した転写活性化作用を有することや、肝細胞癌における分化誘導作用及びアポトーシス誘導作用を有することが知られている。臨床においても、(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸は一年間の長期投与により肝癌根治治療後の再発を有意に抑制し、肝癌再発抑制作用が示唆されているほか、更にこの時、肝機能障害及び他のレチノイドに見られる副作用は殆ど認められ

ないことが報告されている (N. Eng. J. Med. 334, 1516 (1996))。

【0003】

(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸は公知化合物であり、その製造方法としては、例えば、化合物 A を合成中間体として製造され、化合物 A は、例えば、化合物 B と (2E, 6E)-3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエン-1-アールを反応させることにより製造されている (例えば、特許文献 1 及び特許文献 2 参照。)

【化 5】



2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸

[上記式中、R¹、R² はアルキル基を示す。]

しかしながら、これらの方法は、不要な Z 体が多量に副成すること等の欠点を有しているため、高選択率で、かつ、実用的な E 体の製造方法の開発が望まれている。

【0004】

一般に、ウィティッヒ (Wittig) 反応における異性体の選択的な合成方法として、クラウンエーテルを 1 当量、又は大過剰量添加する方法が知られている (例えば、非特許文献 1 及び非特許文献 2 参照。)。しかしこれらの方法では、クラウンエーテルが高価であることを考慮すると、工業的な使用には制限がある。

一方、クラウンエーテルを触媒量用い、異性体を選択的に合成する方法も報告

されている（例えば、非特許文献 3 及び非特許文献 4 参照。）。しかし、これらの方法では、 -40°C の低温若しくは 80°C 以上の高温であること、または選択性に問題があることから、工業的な使用には制限がある。

また、クラウンエーテルを触媒量用い、スチレン誘導体を選択的に合成する方法も報告されている（例えば、非特許文献 5 及び非特許文献 6 参照。）。しかしながらこの方法では、脂肪族アルデヒドのウィティッヒ (Wittig) 反応については、良好な結果が得られないか、又は教示も示唆もされていない。

さらに、クラウンエーテルを触媒量、ウィティッヒ (Wittig) 試薬としてトリアルキル-3-メチル-4-ホスホノクロトネートを用い、異性体を選択的に合成する方法も報告されている（例えば、非特許文献 7、非特許文献 8 及び非特許文献 9 参照。）。しかし、これらの方法では選択性に問題があり、工業的な使用には制限がある。

【 0 0 0 5 】

【特許文献 1】

特公昭 6 3 - 3 2 0 5 8 号公報

【特許文献 2】

特公昭 6 3 - 3 4 8 5 5 号公報

【非特許文献 1】

J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 2073 (2000)

【非特許文献 2】

Tetrahedron Lett., 24, 4405 (1983)

【非特許文献 3】

Agric.Biol.Chem., 45, 1461 (1981)

【非特許文献 4】

Yingyong Huaxue, 5, 70 (1988), Synthesis, 784 (1975)

【非特許文献 5】

Tetrahedron Lett., 37, 4225 (1996)

【非特許文献 6】

Synthesis, 278 (1975)

【非特許文献7】

Izv. Akad. Nauk SSSR, Khim. 2544 (1990)

【非特許文献 8】

Izv. Akad. Nauk SSSR. Khim. 2382 (1988)

【非特許文献9】

Izv. Akad. Nauk SSSR, Khim. 2377 (1988)

【 0 0 0 6 】

【発明が解決しようとする課題】

従って本発明の目的は、前記の問題を解決し、ポリプレニル系化合物を製造する工業的に有利な方法を見出すことである。

【 0 0 0 7 】

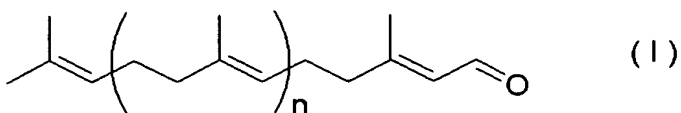
【課題を解決するための手段】

上記のような状況に鑑み本発明者等は、ポリプレニル系化合物を製造する工業的に有利な方法を見いだすべく、広範囲にわたって種々検討を行った結果、新規なポリプレニル系化合物の製造方法を見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 0 8 】

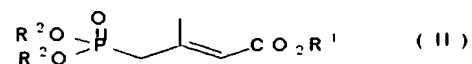
即ち本発明は、（１）一般式 [I]

【化6】



[式中、nは0～3の整数を示す]で表されるアルデヒドと、一般式 [II]

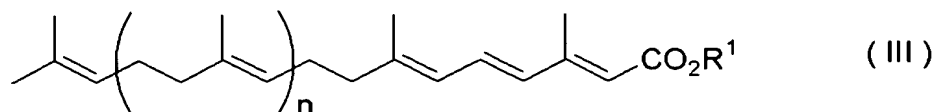
【化 7】



[式中、R¹、R²は炭化水素基を示す]で表されるウィティッヒ (Wittig) 試薬を、水と有機溶媒の混合媒体中、塩基の存在下、クラウンエーテル化合物の共存

下に反応させることを特徴とする、一般式 [III]

【化 8】

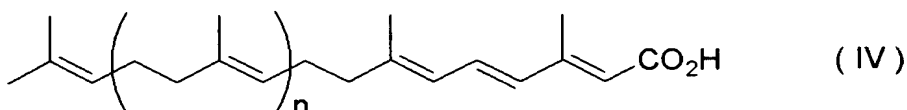


[式中、 n 、 R^1 は、各々一般式 [I]、[II] で定義された意味を表す]で表されるポリプレニル系化合物の製造方法に関する。

【0009】

本発明は、(2) 一般式 [I] で表されるアルデヒドと、一般式 [II] で表されるウィティッヒ (Wittig) 試薬を、水と有機溶媒の混合媒体中、塩基の存在下、クラウンエーテル化合物の共存下に反応させて一般式 [III] で表される化合物を得、次いで、該化合物を塩基の存在下に加水分解反応させることを特徴とする、一般式 [IV]

【化 9】



[式中、 n 、一般式 [I] で定義された意味を表す]で表されるポリプレニル系化合物の製造方法に関する。

【0010】

好ましくは本発明は、(3) クラウンエーテル化合物が15-クラウン-5、18-クラウン-6、1-アザ-15-クラウン-5、1-アザ-18-クラウン-6、ベンゾ-15-クラウン-5、ベンゾ-18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6である第(1)及び第(2)項記載の方法、更に好ましくは(4) クラウンエーテル化合物が15-クラウン-5、18-クラウン-6である第(1)乃至第(2)記載の方法、最も好ましくは(5) クラウンエーテル化合物が15-クラウン-5である第(1)乃至第(2)項記載の方法に関する。

【0011】

好ましくは本発明は、(6) 一般式 [V] で表されるウィティッヒ (Wittig) 試薬がトリエチル-3-メチル-4-ホスホノクロトネートである第(1)乃至第(5)項記載の方法、(7) 一般式 [I] で表されるアルデヒドが、(2E,6E)-3,7,11-トリメチル-2,6,10-ドデカトリエン-1-アールである第(1)乃至第(6)項記載の方法に関する。

【0012】

【発明の実施の形態】

前記式中、 R^1 、 R^2 は炭化水素基を示す。炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基などが用いられ、アルキル基が一般的に用いられる。アルキル基は炭素数1～21からなるものが好ましく、それらは直鎖状でも分岐状でもよい。アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、1,3-ジメチルブチル、n-ヘプチル、5-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、1-メチルヘキシル、3-エチルペンチル、2-エチルペンチル、1-エチルペンチル、4,4-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルペンチル、1,1-ジメチルペンチル、n-オクチル、6-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、1-プロピルペンチル、3-エチルヘキシル、5,5-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2,2-ジエチルブチル、3,3-ジエチルブチル、1-メチル-1-プロピルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0013】

一般式 [I] 中の n は0～3、好ましくは1～3、更に好ましくは1である。

R^1 としては、好ましくは炭素数1～11の前記アルキル基、更に好ましくは

メチル、エチルが挙げられる。

R²としては、好ましくは炭素数1～11の前記アルキル基、更に好ましくはメチル、エチルが挙げられる。

【0014】

本発明に使用される一般式 [I] で表されるアルデヒド、及び一般式 [II] で表されるウィティッヒ (Wittig) 試薬は、公知の化合物であるか、公知の方法によって容易に製造される (例えば、J. Chem. Soc. (C), 2154-2165(1966)、Can. J. Chem. 55, 1218(1977)等)。

【0015】

本発明の一般式 [III] で示されるポリプレニル系化合物は、一般式 [I] で表されるアルデヒドに、一般式 [II] で表されるウィティッヒ (Wittig) 試薬を水と有機溶媒の混合媒体中、塩基の存在下、クラウンエーテル化合物の共存下に反応させることにより製造することができる。

【0016】

上記反応は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、2-メトキシエチルエーテル、石油エーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素又はシクロヘキサン等の脂環式炭化水素、あるいはこれらを組み合わせた有機溶媒と水の混合溶媒中で行うことができる。好ましくはベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素と水の混合溶媒が用いられる。反応温度は、-20℃から100℃付近まで、好ましくは5～30℃の温度で行われる。反応時間は反応条件により異なるが、通常1～24時間である。

【0017】

クラウンエーテル化合物としては15-クラウン-5、18-クラウン-6、1-アザ-15-クラウン-5、1-アザ-18-クラウン-6、ベンゾ-15-クラウン-5、ベンゾ-18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6、好ましくは15-クラウン-5、18-クラウン-6、更に好ましくは15-クラウン-5が挙げられる。クラウンエーテル化合物は化学量論量未満、好ましくは0.01～0.90モル当量、更に好ましくは0.05～0

20 モル当量、最も好ましくは約 0.1 モル当量を用いる。

【0018】

上記反応に使用される塩基は、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等のアルカリ金属の水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、特に好ましくは水酸化ナトリウムが挙げられる。かかる塩基の使用量は 10～15 モル当量程度である。

【0019】

本発明の一般式 [IV] で示されるポリプレニル系化合物は、一般式 [III] で表されるポリプレニル系化合物を塩基の存在下に加水分解反応させることにより製造することができる。

【0020】

上記反応は、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、3-メチルプロパノール、3-メチル-1-ブタノール等のアルコール系溶媒又はテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、あるいはこれらを組み合わせた有機溶媒と水の混合溶媒中で行うことができる。好ましくはメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、3-メチルプロパノール、3-メチル-1-ブタノール等のアルコール系溶媒が用いられる。反応温度は、0℃から使用する溶媒の沸点付近まで、好ましくは 15～100℃の温度で行われる。反応時間は反応条件により異なるが、通常 1～24 時間である。

【0021】

上記反応に使用される塩基は、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等のアルカリ金属の水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。かかる塩基の使用量は 1～10 モル当量、好ましくは 1～3 モル当量である。

【0022】

反応生成物は、遠心分離、濃縮、分液、洗浄、乾燥、再結晶、蒸留、カラムクロマトなどの通常的手段を適宜組み合わせることにより単離精製することができる。

【0023】

以下に、実施例及び参考例を挙げて、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0024】

【実施例】

実施例 1

(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルの合成

15-クラウン-5 0.5g (0.1eq, 2.27mmol) をトルエン30 mLに室温で溶解し、50%水酸化ナトリウム水溶液20 mLを加えた。攪拌下、0℃にてトリエチル-3-メチル-4-ホスホノクロトネート 7.87g (23.8 mmol、1.05 eq) 及びファルネサル 5.0 g (22.7 mmol) のトルエン5mL溶液を順次加え、室温で1時間攪拌した。有機層と水層を分離し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 7.4g (収率98%, 2E:2Z=>99:1) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.29(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.60(3H, s), 1.61(3H, s), 1.68(3H, s), 1.85(3H, s), 1.90-2.18 (8H, m), 2.33 (3H, s), 4.17(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.02-5.18 (2H, m), 5.74 (1H, s), 5.97 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.17(1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.84(1H, dd, $J=11.2, 15.1\text{Hz}$)

【0025】

実施例 2

(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸の合成

水酸化カリウム3.0gを2-プロパノール20mLに100℃で溶解し、実施例1で得られた(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルの2-プロパノール (10mL) 溶液を加え、同温で5分攪拌した。反応液を氷水に加え、n-ヘキサンで洗浄し、10%塩酸で中和後、n-ヘキサンにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を

減圧留去した。残渣をメタノールで再結晶し、表題化合物 3.5g (収率51%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) ; 1.60(3H, s), 1.61(3H, s), 1.68(3H, s), 1.86(3H, s), 1.96-2.09 (4H, m), 2.15 (2H, s), 2.16 (2H, s), 2.34 (3H, s), 5.06-5.10 (2H, m), 5.77 (1H, s), 5.98(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.20(1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.90(1H, dd, $J=11.2, 15.1\text{Hz}$), 11.8(1H, br)

【0026】

参考例 1

(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルの合成

アルゴン雰囲気下、ナトリウムエトキシド 2.16g (1.26 eq) をジメチルホルムアミド 20 mL に懸濁し、トリエチル-3-メチル-4-ホスホノクロトネート 7.87g (23.28mmol、1.2 eq) のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を室温で滴下した。次いで、ファルネサル 5.0 g (22.7 mmol) のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を -10°C で滴下し、さらに同温で 30 分攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸で中和後、*n*-ヘプタンにより抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物 6.6g (収率88%, 2E:2Z=86:14) を黄色油状物質として得た。

【0027】

【発明の効果】

本発明は、高選択率かつ高収率で、レチノイン酸受容体を介した転写活性化作用を有することや、肝細胞癌における分化誘導作用及びアポトーシス誘導作用を有することが知られている (2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸等を製造する工業的に有用な方法である。

【書類名】 要約書

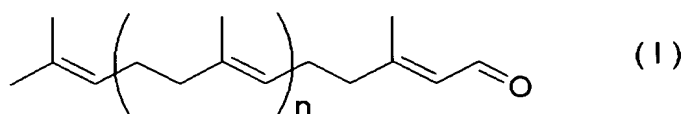
【要約】

【課題】 高選択率、高収率かつ実用的なポリプレニル系化合物の製造方法の開発

。

【解決手段】 一般式 [I]

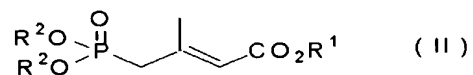
【化 1】



[式中、n は 1 ~ 4 の整数を示す]で表さ

れるアルデヒドと、一般式 [II]

【化 2】



[式中、R¹、R² は炭化水素基を示す]

で表されるウィティッヒ (Wittig) 試薬を、水と有機溶媒の混合媒体中、塩基の存在下、クラウンエーテル化合物の共存下に反応させる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 1 4 8 2 6
受付番号	5 0 3 0 0 6 5 0 4 1 2
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 5 年 4 月 2 1 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 4月18日

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 1 4 8 2 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 2 2 6 4 0 4]

1. 変更年月日 2 0 0 1 年 2 月 8 日
[変更理由] 名称変更
住 所 東京都中央区築地 5 丁目 4 番 1 4 号
氏 名 日研化学株式会社
2. 変更年月日 2 0 0 3 年 6 月 2 7 日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都中央区築地 1 丁目 1 2 番 6 号
氏 名 日研化学株式会社